

Ivo Paulo Ramos Sá Marques

ACOS (Síndrome de Sobreposição Asma-Doença Pulmonar
Obstrutiva Crónica) – Reflexão sobre Diagnóstico e Tratamento.

ACOS (Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease
Overlap Syndrome) – Reflection on Diagnosis and Treatment.

março, 2017

Ivo Paulo Ramos Sá Marques

ACOS (Síndrome de Sobreposição Asma-Doença Pulmonar
Obstrutiva Crónica) – Reflexão sobre Diagnóstico e Tratamento.

ACOS (Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease
Overlap Syndrome) – Reflection on Diagnosis and Treatment.

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Pneumologia

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Doutor Henrique José Correia Queiroga

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Arquivos de Medicina

março, 2017

FMUP

Eu, Ivo Paulo Ramos Sá Marques, abaixo assinado, nº mecanográfico 201400566, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 08/03/2017

Assinatura conforme cartão de identificação:

Ivo Paulo Ramos Sá Marques

NOME

Ivo Paulo Ramos Sá Marques

NÚMERO DE ESTUDANTE

201400566

E-MAIL

sa.marques.ivo@gmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Pneumologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

ACOS (Síndrome de Sobreposição Asma-Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica) – Reflexão sobre Diagnóstico e Tratamento.

ORIENTADOR

Doutor Henrique José Correia Queiroga

COORDINADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTES TRABALHOS APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTES TRABALHOS (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTES TRABALHOS.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 08/03/2017

Assinatura conforme cartão de identificação: Ivo Paulo Ramos Sá Marques

**ACOS (Síndrome de Sobreposição Asma-Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica) –
Reflexão sobre Diagnóstico e Tratamento.**

**ACOS (Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome) –
Reflection on Diagnosis and Treatment.**

Ivo Sá Marques¹, Henrique Queiroga^{2,3}

¹Aluno do sexto ano da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

²Assistente Hospitalar Sénior de Pneumologia, Hospital São João, Porto, Portugal

³Professor auxiliar do Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto,
Porto, Portugal

Correspondência:

Ivo Sá Marques

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal

E-mail: sa.marques.ivo@gmail.com

Título para cabeçalho:

ACOS (Síndrome de Sobreposição Asma-Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica) – Reflexão sobre
Diagnóstico e Tratamento.

ACOS (Síndrome de Sobreposição Asma-Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) – Reflexão sobre Diagnóstico e Tratamento.

Resumo

A síndrome da sobreposição Asma-DPOC (ACOS) é usada para descrever doentes com diagnóstico e/ou características de Asma e DPOC, termo que surgiu para simplificar a classificação dos doentes num fenótipo que melhor descreve as suas características. Doentes de ACOS sofrem exacerbações mais graves e frequentes, declínio da função respiratória mais rápido, maior morbidade e pior qualidade de vida do que aqueles que apresentam Asma ou DPOC isoladas. A prevalência aumenta com a idade, é superior no género feminino e representa aproximadamente 20% dos doentes com doença respiratória obstrutiva. Este trabalho visa uma reflexão da importância de ACOS como “nova” entidade, suas características clínicas mais relevantes e tratamento.

Foi efetuada uma pesquisa de artigos na base de dados Pubmed em julho de 2016, utilizando os termos “(ACOS) OR (asthma – chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome) OR (asthma - COPD overlap syndrome)”, tendo sido selecionados 38 artigos para a realização desta monografia.

Historicamente a *Hipótese Holandesa*, que sustentava a origem comum de Asma e DPOC, gerou controvérsia, levando investigadores e empresas farmacêuticas a excluir doentes com características de sobreposição dos ensaios clínicos. Surgiram três razões para o emergir de ACOS: a necessidade de integrar os doentes em ensaios clínicos, o diagnóstico e identificação dos mecanismos de desenvolvimento de DPOC.

ACOS é caracterizada por limitação persistente do fluxo aéreo e identificada na prática clínica por várias características normalmente associadas quer a Asma quer a DPOC. Esta definição é limitada, uma vez que não reconhece os diferentes níveis de sobreposição entre Asma e DPOC. A possibilidade de ACOS não ser uma única entidade, mas sim um conjunto de diferentes fenótipos clínicos, levou a

que autores sugerissem que o termo “síndrome” fosse descartado e focar nos fenótipos da doença ou no seu tratamento.

Nos doentes de ACOS, a extensão da contribuição dos mecanismos subjacentes das duas doenças pode diferir significativamente entre os indivíduos principalmente pela predisposição genética, exposição ambiental, condição inicial e evolução da história natural de cada doente. Na TC de alta resolução do tórax, doentes com ACOS apresentam um maior aprisionamento de gás, menos enfisema e maior espessura da parede brônquica quando comparados com doentes com DPOC. De forma semelhante aos doentes com Asma ou com DPOC, o aumento da fibrose da parede da via aérea é encontrada em doentes de ACOS.

A recomendação GINA/GOLD é uma abordagem progressiva em cinco categorias: reconhecimento da doença da via aérea, definir ACOS, confirmação por espirometria, iniciar terapêutica e se necessário, encaminhamento para investigações especializadas. Outras abordagens diagnósticas têm sido sugeridas. Um comité de especialistas da Europa Ocidental, América do Norte e Ásia criou um consenso que considera que os doentes precisam de cumprir três critérios major e um critério minor para serem diagnosticados com ACOS. O GINA/GOLD aconselha iniciar a abordagem terapêutica com corticoterapia inalada e adição de beta agonista de longa ação ou anti muscarínico de longa ação. Os doentes devem também iniciar outras terapêuticas comuns da doença obstrutiva crónica. Ao iniciar o tratamento deve aconselhar-se o doente sobre a minimização da exposição a fatores de risco, como o tabagismo e alérgenos. Nos doentes mais graves, o uso da terapia tripla pode ser considerado.

Muitos autores sugerem que é prematuro a introdução da designação de uma doença como ACOS sem mais evidências disponíveis e que será melhor caracterizar o mais detalhada e completamente possível estes doentes a fim de permitir ao médico um tratamento mais individual e dirigido a cada doente, obtendo assim uma melhor resposta.

Palavras chave: ACOS; Asma; DPOC; Síndrome de Sobreposição.

Abstract

Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) is used to describe patients with diagnosis and/or characteristics of Asthma and COPD, a term that emerged to simplify the classification of patients into a phenotype that best describes their characteristics. ACOS patients experience more severe and frequent exacerbations, faster respiratory function decline, increased morbidity and worse quality of life than those with asthma or COPD alone. The prevalence increases with age, is higher in the female gender and represents approximately 20% of patients with obstructive respiratory disease. This paper aims to reflect on the importance of ACOS as "new" entity, more relevant clinical features and treatment.

An article search was performed in the Pubmed database in July 2016 using the terms "(ACOS) OR (asthma - chronic obstructive pulmonary disease overlap) OR (asthma - COPD overlap syndrome), concluding with a selection of 38 articles for this monograph.

Historically the *Dutch Hypothesis*, which supported the common origin of Asthma and COPD, has generated controversy, prompting researchers and pharmaceutical companies to exclude patients with overlapping characteristics of clinical trials. Three reasons appeared for the emergence of ACOS: the need to integrate patients into clinical trials, diagnosis and to identify the mechanisms for the development of COPD.

ACOS is characterized by the limitation of persistent airflow and is identified in clinical practice by features it shares with both Asthma and COPD. This definition is limited as it does not recognize the different levels of overlap between Asthma and COPD. This possibility of ACOS not being a single entity, but a set of different clinical phenotypes led authors to suggest that the term "syndrome" be discarded and to focus on phenotypes of the disease or its tractable traits.

In ACOS patients, the extent of the contribution of the underlying mechanisms of the two diseases may differ significantly among individuals mainly due to genetic predisposition, environmental exposure, initial condition, and evolution of each patient's natural history. On high-resolution CT of the thorax, ACOS patients have a higher gas trap, less emphysema, and greater wall thickness of the bronchi

when compared to patients with COPD. Similar to patients with asthma or COPD, increased airway wall fibrosis is found in ACOS patients.

The GINA / GOLD recommendation is a progressive approach in 5 categories: recognition of airway disease, defining ACOS, confirmation by spirometry, initiating therapy and if necessary, referral to specialized investigations. Other diagnostic approaches have been suggested. A committee of experts from Western Europe, North America and Asia has created a consensus that patients need to meet three major criteria and one minor criterion to be diagnosed with ACOS. GINA / GOLD advises to initiate the therapeutic approach with inhaled corticosteroid therapy and the addition of long-acting beta agonist or long-acting anti muscarinic. Patients should also initiate common therapies for chronic obstructive disease. At the start of the treatment, the patient should be advised to minimize exposure to risk factors such as smoking and allergens. In more severe patients, the use of triple therapy may be considered.

Many authors suggest that it is premature to introduce the designation of a disease as ACOS without further evidence available and that it will be better to characterize as fully and completely as possible these patients in order to allow the physician a more individual and targeted treatment for each patient, thus obtaining a better response to it.

Keywords: ACOS; Asthma; COPD; Overlap Syndrome.

Introdução

A nível mundial, aproximadamente uma em cada doze pessoas são afetadas por asma ou Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) .(1) Nas crianças e nos adultos jovens, uma vez excluídas doenças infecciosas e condições não pulmonares, a asma é a doença respiratória mais prevalente.(2) A Asma é uma doença heterogénea, caracterizada por inflamação crónica da via aérea e definida por história clínica com sintomas respiratórios como pieira, dispneia, aperto no peito e tosse, com variação no tempo e na intensidade, e funcionalmente com limitação variável do fluxo aéreo expiratório.(2) Os doentes com asma sofrem crises devido a obstrução generalizada das vias aéreas, que se manifesta com diminuição da capacidade vital (VC) e do volume expiratório forçado no 1º segundo (FEV1), que geralmente reverte após cessação da crise. Esta obstrução das vias aéreas, resulta predominantemente, do espasmo do músculo liso da parede brônquica, embora a produção excessiva de muco e os infiltrados inflamatórios na parede brônquica também contribuam. A hiperreactividade brônquica (resposta broncoconstritora aumentada a um estímulo inalado) é comum e uma característica de asma, não sendo, contudo, suficientemente específica para estabelecer um diagnóstico. (1) Nos adultos com idade superior a 40 anos, a DPOC torna-se mais prevalente. É uma patologia prevenível, caracterizada por limitação persistente do fluxo aéreo que habitualmente é progressiva e associada a uma resposta inflamatória crónica das vias aéreas e do pulmão, relativamente à inalação de partículas e gases nocivos. As comorbilidades e exacerbações contribuem para o grau de gravidade global nos doentes individualmente. (2) Os dois fenótipos - bronquite crónica e enfisema - coexistem muitas vezes, embora possa existir um predominante em certos pacientes. Na bronquite crónica, há infiltrados inflamatórios na mucosa da via aérea, nomeadamente no aparelho secretor de muco, enquanto que no enfisema, há aglomerados de células inflamatórias junto ao tecido alveolar degradado.(1) É tipicamente causada pelo tabagismo (1,2) embora fumo passivo, poluição atmosférica e exposição ambiental profissional também possam estar implicadas na doença. A limitação do fluxo aéreo nas vias respiratórias é persistente e progressiva e está clinicamente associada a tosse crónica, expetoração excessiva, e cursa com exacerbações agravadas pelas comorbilidades (3). A obstrução da via aérea resulta da contração do

músculo liso, produção excessiva de muco e destruição das paredes alveolares, ou uma combinação destes, com perda da “compliance” que leva a um encerramento precoce da via aérea.(1)

Os quadros clínicos extremos de Asma e DPOC são facilmente reconhecidos. (1) No entanto, um número significativo de doentes, particularmente idosos, com sintomas respiratórios crónicos, tem diagnóstico e/ou características de ambas Asma e DPOC, apresentando limitação crónica do fluxo aéreo (que não é completamente reversível após broncodilatação) e distingui-las torna-se problemático. (2) A obstrução irreversível das vias aéreas desenvolve-se ao longo do tempo em doentes com asma e é resultado da remodelação da via aérea.(1)

A síndrome da sobreposição Asma-DPOC (ACOS) é usada para descrever doentes que apresentam características simultâneas de ambas as doenças. (2) Este termo surgiu para simplificar a classificação dos pacientes com Asma e DPOC num fenótipo que melhor descreve as suas características. (4) Os doentes com ACOS sofrem exacerbações cerca de 3 vezes mais graves e frequentes, um declínio da função respiratória mais rápido, maior morbilidade e pior qualidade de vida do que aqueles que apresentam Asma ou DPOC isoladas.(5,6,7,8,9,10,11) O custo da doença é superior em pacientes com ACOS em comparação com qualquer uma das doenças individualmente, com uma estimativa que sugere ser o dobro do de asma isoladamente.(12) A mortalidade é superior à da asma mas semelhante à da DPOC (6).

A prevalência de ACOS aumenta consistentemente com a idade, com um padrão semelhante ao do aumento de prevalência de DPOC.(4) e é superior no género feminino (9,13). Um estudo na população italiana mostrou uma prevalência de ACOS de 1,6% dos 20-44 anos, 2,1% dos 45-64 anos e 4,5% dos 65-84 anos.(14) Nos doentes com doença respiratória obstrutiva, a prevalência de ACOS representa aproximadamente 20%.(4) A prevalência entre países pode alterar devido aos critérios de definição adotados. (11,15)

Este trabalho visa uma revisão da literatura nos últimos 10 anos de forma a entender o porquê desta “nova” entidade, a agrupar as características clínicas mais relevantes de ACOS bem como potenciar o tratamento destes doentes.

Métodos

Foi efetuada em julho de 2016, uma pesquisa de artigos na base de dados da Pubmed utilizando os termos: “(ACOS) OR (asthma - chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome) OR (asthma - COPD overlap syndrome)” tendo sido obtidos 713 artigos, ordenados por relevância. Procedeu-se à leitura dos abstracts dos artigos relacionados diretamente com o tema tendo sido elaborada uma seleção dos mais relevantes, nos últimos 10 anos, dando preferência a artigos de revisão. Foram selecionados um total de 38 artigos sendo excluídos os artigos que não estivessem redigidos em língua portuguesa ou inglesa e não se mostrassem pertinentes para o trabalho.

Interesse Histórico

A *Hipótese Holandesa* foi enunciada pela primeira vez em 1961 pelo Professor Orie que sustentava que a Asma e a DPOC (naquele tempo denominada bronquite) teriam origem comum e seriam determinadas por fatores endógenos (hereditariedade, idade e sexo) e exógenos (alergénios, tabagismo, vírus e poluição ambiental). Advertiu para a importância que teria caracterizar detalhadamente os doentes na prática clínica e não apenas diagnosticar Asma ou DPOC, e sugeria uma entidade chamada “doença pulmonar crónica não específica”. Este novo ponto de vista gerou muito debate e oposição, surgindo a *Hipótese Britânica* ou *Splitting View* que sugeria não existir uma origem comum ou relação entre Asma e DPOC. (16,17,18)

Face a esta controvérsia, investigadores e empresas farmacêuticas fizeram esforços para excluir doentes com características de sobreposição de Asma e DPOC dos ensaios clínicos. Fumadores com mais de 5 unidades maço ano (UMA) foram excluídos de ensaios de asma e, da mesma forma, os ensaios de DPOC quase sempre excluía doentes com história de asma, rinite alérgica ou atopia. No passado, estes pacientes eram chamados “asmáticos”, “asmáticos bronquíticos” ou “asmáticos bronquíticos crônicos”. (11,18)

Surgiram então três razões principais para o emergir de ACOS. Primeiro, os pacientes com ACOS eram excluídos de ensaios clínicos de tratamento e, com o aumento da proporção de pacientes idosos com doença obstrutiva, os dados de eficácia do tratamento podem não ser relevantes. Cerca de 30% dos pacientes com asma são fumadores, e isto significa uma importante proporção da população que era excluída de ensaios clínicos randomizados controlados. Fumadores com asma tem uma resistência relativa aos corticosteroides de modo que estes são menos eficazes nestes doentes do que em não fumadores com asma. Isto enfatiza a necessidade de estudar a eficácia de medicamentos em populações clinicamente relevantes, e a necessidade de incluir a síndrome de sobreposição nos programas de avaliação dos medicamentos. Em segundo lugar, os clínicos estariam confusos sobre como

e se deviam diferenciar Asma de DPOC. Muitos clínicos, sob a incerteza de quando usarem uma classificação curta como a asma fornecerem informação suficiente sobre o caso, sentiram a necessidade de alargar a classificação do diagnóstico para além da asma de modo a apontar a presença de outras características clínicas, usando termos adicionais como “asma com bronquite cônica”, asma com obstrução permanente e DPOC com componente reversível. Em terceiro lugar seria que o estudo mais aprofundado da síndrome de sobreposição levaria à identificação de mecanismos que conduziriam a conhecimento sobre o desenvolvimento da DPOC de forma a modificar a perda acelerada da função pulmonar.(19)

Definição

ACOS é caracterizada por limitação do fluxo aéreo persistente com várias características habitualmente associadas quer a Asma quer a DPOC. ACOS é, portanto, identificada na prática clínica por características que partilha tanto com Asma como com DPOC. Uma definição específica para ACOS não pode ser desenvolvida até estar disponível maior evidência sobre os seus fenótipos clínicos e mecanismos subjacentes. (2)

Contudo, esta definição é limitada, devido ao facto de nem todos os doentes se encaixarem facilmente dentro destes critérios. É reconhecido que doentes com DPOC, doentes com Asma (particularmente a grave) ou ACOS podem apresentar obstrução fixa das vias aéreas. Enquanto que há uma necessidade óbvia de agrupar doentes com asma ou DPOC bem estabelecidas, existe também exigência de reconhecer a variabilidade entre as duas patologias, incluindo diferentes níveis de sobreposição entre elas. Com base na atual definição, doentes de ACOS podem expressar diferentes características e diferentes graus ao longo do espectro apresentado pelas definições de Asma e DPOC. Como por exemplo, um doente com história de asma desde infância que desenvolveu uma obstrução fixa do fluxo aéreo depois de hábitos tabágicos significativos, muito provavelmente difere do doente com um diagnóstico de longa data de DPOC e sem história de asma que apresenta características asmáticas na idade avançada. Estas subcaracterizações adicionais e definições devem ser cuidadosamente consideradas, pois podem levar a confusão na clínica e a inadequada simplificação e utilização de recursos. (4)

A possibilidade de a ACOS não ser uma única entidade, mas sim um conjunto de diferentes fenótipos clínicos (1,20) levou a que autores sugerissem que o termo “síndrome” fosse descartado (já que síndrome implica patogenia comum), enquanto outros têm recomendado ir além de rótulos diagnósticos (muitas vezes imprecisos) para se focar nos fenótipos da doença para uma medicina precisa. Outros ainda têm defendido um foco em traços tratáveis para promover a gestão otimizada dos pacientes com uma variabilidade de características. (18)

Clínica

Na asma e na DPOC, os processos patogénicos são desencadeados por interações entre o hospedeiro e fatores ambientais. A mesma suposição é feita em doentes com ACOS (4) que assim partilha fatores de risco com as duas patologias (20) tais como: hiper-reatividade brônquica(1,19,20), atopia (1,11), história familiar e predisposição genética (13), baixo peso à nascença(4) e exacerbações da doença (19,21), bem como fatores de risco de asma : exposição a alérgenos; infeções respiratórias e sensibilizadores ocupacionais; e fatores de risco de DPOC: défice de Alfa-1 antitripsina; tabagismo; exposição ocupacional; poluição; baixo nível socio económico. A asma é fator de risco independente para DPOC.(4,20,22) O tabagismo é um hábito de 30% dos asmáticos e ironicamente a própria asma é fator de risco para começar a fumar.(21,23) O facto da incidência de asma ser superior nas mulheres e estas serem mais suscetíveis ao fumo do tabaco também pode explicar porque a sua prevalência é superior na ACOS. (13) Visto a ACOS ser mais prevalente em idosos, é provável que alguns doentes de asma possam complicar com DPOC, tipicamente depois de uma longa exposição ao fumo do tabaco ou a outras partículas de gases nocivos.(4,20) Os estudos genéticos mostram-se contraditórios face a um mecanismo para a sobreposição. Num estudo é sugerido que não há componente genético comum entre asma e DPOC ou, em alternativa, fatores ambientais que obscureceram a contribuição genética comum. (24) Outro identificou vários polimorfismos de nucleótido únicos codificantes e não codificantes no gene GPR65 como associadas a ACOS. A proteína codificada pelo gene GPR65 é uma proteína G acoplada ao receptor 65 membro da família G2A e participa de modo importante na ativação eosinofílica durante asma e, na inibição extracelular de citocinas pró-inflamatórias (13).

Nos doentes com asma, os processos patogénicos típicos são conhecidos por incluírem broncoconstrição mediada por mastócitos, inflamação devido a produção local de anticorpos, e inflamação eosinofílica. Estes processos complexos são mediados por grande número de diferentes moléculas mensageiras, incluindo histamina, cisteinil leucotrienos, prostaglandina D2, interleucinas e quimiocinas. A limitação do fluxo aéreo brônquico experimentado na maior parte dos doentes com asma é geralmente reversível. Um diagnóstico de limitação persistente do fluxo aéreo é por norma unicamente

característico de doentes com asma grave.(4,25) Em doentes com DPOC, os mecanismos patogénicos típicos incluem hipersecreção de muco, destruição da parede alveolar e fibrose. Uma vez mais estes processos complexos são realizados por várias células e moléculas mensageiras incluindo células epiteliais, macrófagos, quimiocinas, monócitos, neutrófilos células T-helper e células citotóxicas tipo 1. A limitação do fluxo nos doentes com DPOC não é, geralmente, reversível apenas por B2-agonistas. Nos doentes de ACOS, a extensão da contribuição dos mecanismos subjacentes das duas doenças podem diferir significativamente entre os indivíduos principalmente pela predisposição genética, exposição ambiental, condição inicial e evolução da história natural de cada doente.(4)

A remodelação da via aérea ocorre tanto na Asma como na DPOC. Embora existam semelhanças estruturais em termos de remodelação entre as duas doenças, a magnitude da mudança é diferente.(19). Na tomografia computadorizada (TC) de alta resolução do tórax, doentes com ACOS apresentam um aprisionamento de gás intratorácico superior, menos enfisema e maior espessura da parede brônquica quando comparados com doentes com DPOC. (19,26) Nos doentes com Asma, o aumento da espessura da parede tem sido, em grande medida, atribuída à inflamação, fibrose subepitelial e aumento da espessura do músculo liso. Isto também ocorre na DPOC, mas resulta num espessamento menos proeminente.(19) De forma semelhante o aumento da fibrose da parede da via aérea é encontrada em doentes de ACOS. (4) Alguns doentes com Asma apresentam um índice de enfisema por TC quantitativa semelhante aos de DPOC e apresentam exacerbações mais frequentes do que os asmáticos com baixo índice enfisematoso, tornando possível que medições de enfisema quantitativas possam ajudar no diagnóstico de ACOS.(27) Apesar da grande variedade de características que podem estar presentes na sobreposição de Asma e DPOC, até à data ainda não foram identificadas características específicas de ACOS, provavelmente devido à heterogeneidade desta população. (4)

Têm sido estudados possíveis marcadores biológicos para melhorar o diagnóstico de ACOS. Na expectoração foi encontrado maior quantidade de neutrófilos e células totais em doentes com ACOS ou DPOC isolada do que em doentes com Asma isolada e pacientes saudáveis. Enquanto que os números de eosinófilos foram significativamente maiores nos doentes com Asma em comparação a pacientes de controlo, mas não diferentes entre Asma, DPOC e ACOS. A presença de inflamação eosinofílica nas

vias aéreas pode ser um indicador de melhor resposta a possível introdução de corticoterapia inalada (CI) na asma, no entanto a informação é limitada para DPOC ou ACOS (4). O óxido nítrico fracionado exalado (FeNO) quando superior a 35 ppb foi utilizado para o diagnóstico de ACOS numa população de doentes com DPOC indicando uma prevalência de 16%. (28) Contudo, é necessária alguma precaução na interpretação destes resultados, embora FeNO tenha sido demonstrado ser um biomarcador diagnóstico em doentes com Asma, os dados em doentes de DPOC são menos consistentes, possivelmente devido à influência do tabagismo.(4) É importante referir que o FeNO é importante mas não é um marcador biológico ideal. Primeiro, é um marcador de inflamação eosinofílica indiretamente relacionado com asma, pois pode estar aumentado noutras condições como atopia. Segundo, os valores podem aumentar devido a ingestão na dieta, altitude, febre dos fenos, baixa qualidade do ar ou diminuídos por tabagismo ou exercício. Foi proposto que a combinação de IgE e FeNO pode prever a resposta aos corticoides/broncodilatadores nos doentes com DPOC, o que é correlacionado com FeNO no fenótipo ACOS. Mais especificamente, caso o FeNO > 35ppb tem 80% sensibilidade e 66,7% especificidade para identificar doentes com melhoria significativa do FEV1 pós broncodilatação, e quando o FeNO se combina com IgE a especificidade para melhoria do FEV1 é de 100%.(17) Também foi observado que doentes com ACOS e DPOC isolada têm um perfil semelhante do biomarcador proteína surfactante A plasmática, a forma solúvel do receptor para a glicosilação avançada de produtos finais, e níveis de mieloperoxidase na expetoração, o que diferiu nos doentes com Asma. Além disso, os níveis elevados de lipocalina associada à gelatinase dos neutrófilos na expetoração, foram observados em doentes com ACOS o que contrastou com DPOC isolada, permitindo distingui-las. (29) O estudo do padrão de citocinas na expetoração mostrou nos doentes de ACOS predominância de neutrófilos na via aérea e elevados níveis de IL-1B, factor de necrose tumoral- α e aumento da colonização bacteriana. (22,30)

Diagnóstico

As recomendações GINA/GOLD é uma abordagem progressiva em cinco categorias. Na primeira há reconhecimento da presença de doença das vias aéreas com recurso a uma história clínica detalhada, exame físico, imagiologia e questionários de rastreio. Na segunda categoria são definidas em Asma, DPOC ou ACOS com base em comparação de características como idade de surgimento da doença, padrão dos sintomas respiratórios, função pulmonar, história familiar, progressão da doença e raio-x torácico. Se três ou mais características forem favoráveis com asma ou com DPOC, é provável que o doente tenha uma dessas doenças. Caso um número semelhante de características aponte quer para asma quer para DPOC então o diagnóstico de ACOS deve ser considerado. O terceiro passo será a confirmação por espirometria. Num quarto passo será iniciada a terapia de acordo com a patologia, e num quinto, se necessário, encaminhamento para investigações especializadas. Embora o reconhecimento inicial e o tratamento da ACOS possam ser realizados nos cuidados de saúde primários, o encaminhamento para investigações confirmatórias é encorajada, pois os resultados dos doentes com ACOS são muitas vezes piores do que cada em doença isolada. (2) A maioria dos especialistas acredita, que a ACOS deva ser diagnosticada por pneumologistas embora o “follow-up” possa ser partilhado com os cuidados primários. (31)

Outras abordagens diagnósticas têm sido sugeridas(4,21,32). As diferenças entre as orientações de diagnóstico destacam a complexidade implicada em tentativas de subclassificar ainda mais a doença respiratória. É importante salientar que a maioria das orientações concentram-se na identificação do componente asmático nos doentes com DPOC diagnosticada, o que é plausível de ser a abordagem mais revelante para uma gestão eficaz dos pacientes individualmente.(4)

Um comité de especialistas da Europa Ocidental, América do Norte e Ásia criou recentemente um consenso que considera que doentes precisam de cumprir três critérios major e um critério minor para serem diagnosticados com ACOS. Como critérios major: a limitação persistente do fluxo das vias aéreas para indivíduos com idade superior a 40 anos (é imperativo realizar uma espirometria pré e pós

broncodilatador a todos os doentes). Um valor limite ajustado à idade para o FEV1/FVC é preferível, caso contrario, FEV1/FVC menor que 70%. História de asma antes dos 40 anos, ou nos indivíduos que não têm diagnóstico de asma antes dos 40 anos a resposta aos broncodilatadores (RBD) pode ser utilizada como um critério major de ACOS se demonstrada uma grande resposta, definida como um aumento superior a 400 mL do FEV1 após albuterol/salbutamol (ou equivalente), isto é uma exceção dada a incerteza dos limiares da RBD na distinção entre doentes com DPOC e com Asma, pelo que não deva ser um critério major para ACOS. Tabagismo presente ou passado deve ser um critério major para ACOS para o limite maior ou igual a 10 UMA nos países onde a exposição a biomassa não é um contribuinte major para a limitação do fluxo aéreo brônquico (América do Norte e Europa Ocidental). Noutras partes do mundo em que a poluição interior e exterior desempenha um papel importante na Asma e DPOC em não fumadores não existe um método universal para quantificar a exposição pelo que o critério pode ser cumprido em não fumadores ou fumadores com menos que 10UMA que têm biomassa ou poluição ambiental equivalentes considerado pelos cuidados de saúde primários. Como critérios minor: história de atopia ou renite alérgica; RDB maior ou igual a 200mL e 12% dos valores basais em duas ou mais visitas; mais que 300 uL de eosinófilos no sangue periférico. (18)

Tratamento

O GINA/GOLD aconselha iniciar a abordagem terapêutica de ACOS com o tratamento da Asma até que mais investigações sejam realizadas. Isto enfatiza o papel essencial dos CI na prevenção da morbidade e mortalidade de doentes com asma não controlada. Deve então ser introduzida a terapia com CI em doses baixas ou moderadas dependendo dos sintomas. Habitualmente também se pode utilizar broncodilatadores de longa ação tais como beta agonistas de longa ação (LABA) e ou/ anti muscarínicos de longa ação (LAMA). Contudo, é contra-indicada a monoterapia com LABA. Os doentes devem também iniciar outras terapêuticas comuns da doença obstrutiva crónica tais como: tratamento dos fatores de risco, incluindo cessação tabágica, tratamento de comorbilidades, vacinação e estratégias não farmacológicas, tais como atividade física e reabilitação pulmonar. (2)

Os tratamentos anteriormente mencionados não são específicos de ACOS, estão indicados para tratamento de asma ou DPOC ou ambas. A evidência científica para o tratamento farmacológico de doentes com ACOS é fraca, uma vez que tais doentes têm sido historicamente excluídos de ensaios clínicos randomizados, portanto as recomendações terapêuticas são extrapoladas a partir de efetuados na Asma ou DPOC isoladamente(20,11,33). Ao iniciar o tratamento deve aconselhar-se o doente sobre a minimização da exposição a fatores de risco, como o tabagismo e alérgenos.(4,20,11). A cessação tabágica é na intervenção da DPOC o mais importante e comprovadamente o único modificador da história natural da doença. (11) A terapia farmacológica para a cessação tabágica inclui substitutos de nicotina ou medicação não nicotínica, como a bupropiona e a vareniclina (11) A maioria dos consensos recomenda nestes doentes o uso de LABA/CI combinados. Além disso o uso da terapia tripla, a junção de um LAMA a LABA e CI, pode ser considerada em doentes com sintomatologia mais grave, especialmente na presença de exacerbações mais frequentes. (11,30) É importante considerar que alguns pacientes fumadores com doença obstrutiva podem apresentar uma resposta reduzida aos CI (23,32,34) e nestes casos os modificadores de leucotrienos podem ser benéficos (23,32). Nos asmáticos fumadores, a sinergia entre teofilina em baixa dose e ICS pode melhorar a função pulmonar e o controlo da asma, contudo, deve-se notar que estes dados não foram obtidos para doentes com ACOS.(34)

Tal como acontece com a seleção de qualquer regime terapêutico, as questões de segurança e tolerabilidade justificam atitudes cuidadosas. Os objetivos do tratamento da ACOS passam pelo controlo ou redução dos sintomas e comorbilidades bem como a redução dos riscos, incluindo exacerbações, declínio da função pulmonar e efeitos adversos da medicação.(11). Por exemplo, o uso de CI a longo prazo foi associado a um aumento dos riscos de efeitos colaterais em doentes com DPOC, mas não se sabe se o risco em doentes com ACOS é o mesmo. (4,11) Doentes com ACOS que recebem tratamento com LABAs+LAMAs possuem um maior risco de desenvolver tuberculose do que doentes que recebem qualquer um deste grupo de medicamentos isolado. O risco também aumenta com CI, e aumenta com a dose e tempo de utilização.(5) Em doentes com asma, omitir a terapêutica com CI e tratar com LABA em monoterapia está associado a deterioração do controlo da asma, aumento da gravidade, e aumento da mortalidade (4,35). Embora o impacto de LABA em monoterapia em ACOS não seja conhecido, esta não está indicada nestes doentes devido à maior carga de doença. (4,35) Em média ocorre uma maior taxa de exacerbações em doentes com ACOS do que com DPOC isolada, mas um significativo número de doentes com DPOC experimenta exacerbações frequentes sem a presença do componente asmático. É importante diferenciar claramente exacerbações de doentes com DPOC sem componente asmático porque estes pacientes podem beneficiar mais de dupla broncodilatação do que do uso de CI ou outra terapia anti-inflamatória. (4)

Os inibidores das fosfodiesterase-4 e macrólidos são opções anti-inflamatórias nas exacerbações dos doentes com DPOC em terapia inalada. (36,37) O tratamento com roflumilast pode reduzir exacerbações e hospitalizações de doentes com DPOC grave, mesmo quando já é utilizada a terapia tripla.(36). Em doentes com DPOC e com um risco aumentado de exacerbações, a adição de macrólidos ao tratamento com duração de 1 ano foi associado a uma diminuição da frequência das exacerbações apesar de efeitos colaterais como perda de acuidade auditiva e do aumento de resistências aos macrolidos. (37) O omalizumab mostrou ser eficaz na diminuição das exacerbações e hospitalizações em doentes mal controlados com a terapia tripla e adição de antagonista do receptor de leucotrienos (LTRA). (38) Embora haja evidência suficiente para orientar o tratamento na maioria dos

doentes com Asma ou DPOC como doenças separadas, é necessária mais pesquisa nos resultados dos diferentes tratamentos quando existe sobreposição das duas.(4)

Conclusão

O debate sobre o uso ou não de um termo para caracterizar doentes com características de Asma e ou DPOC vem já desde 1961 apresentado por Orie, que já sustentava a importância que teria caracterizar detalhadamente os doentes na prática clínica e não apenas diagnosticar uma doença. (1,16,19). Nos doentes mais graves ou formas de doença mais difícil de tratar, mesmo médicos experientes têm dificuldade em incorporar opções de tratamento adicionais com base em características específicas, que permitem a classificação em diferentes fenótipos. A introdução de um termo coletivo adicional com características pouco claras e orientações inespecíficas como ACOS pode resultar em confusão e dificuldade na seleção do tratamento apropriado pelo médico de família. (4) Muitos autores sugerem que é prematuro a introdução da designação de uma doença como ACOS sem mais evidências disponíveis e que será melhor caracterizar o mais detalhada e completamente possível estes doentes a fim de permitir ao médico um tratamento mais individual e dirigido a cada doente, e obtendo assim uma melhor resposta ao mesmo. (1,4,21,18,20,34,35)

Referências

- 1- Postma DS, Rabe KF. *The Asthma–COPD Overlap Syndrome* – *N Engl J Med*. 2015;373(13):1241-1249
- 2- Global Initiative for Asthma (GINA); Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow limitation: Asthma COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS)*. 2015; Disponível em: <http://ginasthma.org/asthma-copd-and-asthma-copd-overlap-syndrome-acos/>
- 3- Nielsen M, Barnes CB, Ulrik CS. *Clinical characteristics of the asthma–COPD overlap syndrome – a systematic review*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015 Jul 27;10:1443-54
- 4- Kostikas K, Clemens A, Patalano F. *The asthma–COPD overlap syndrome: do we really need another syndrome in the already complex matrix of airway disease?* *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Jun; 16;11:1297-306
- 5- Yeh J-J, Wang Y-C, Kao C-H. *Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Diseases Overlap Syndrome Increases The Risk of Incident Tuberculosis: A National Cohort Study*. *PLoS ONE* 2016 Jul 22;11(7):e0159012
- 6- Sorino C, Pedone C, Scichilone N. *Fifteen-year mortality of patients with asthma–COPD overlap syndrome*. *Eur J Intern Med*. 2016 Oct;34:72-77.
- 7- Lee DW, Choi EY. *A comparative study of bone mineral density among patients with obstructive lung diseases in Korea*. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015 Oct;19(10):1246-51
- 8- Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ, Crapo JD, Hersh CP, COPDGene Investigators. *The clinical features of the overlap between COPD and asthma*. *Respir Res*. 2011 Sep 27;12:127

- 9- Kauppi P, Kupiainen H, Lindvist A, Tammilehto L, Kilpelainen, Kinnula VL, Haahtela T, Laitinen T. *Overlap Syndrome of Asthma and COPD Predicts Low Quality of Life. J Asthma. 2011 Apr;48(3):279-85*
- 10- de Marco R, Marcon A, Rossi A, Antó JM, Cerveri I, Gislason T, et al. *Asthma, COPD and overlap syndrome: a longitudinal study in young European adults. Eur Respir J. 2015 Sep;46(3):671-9*
- 11- Louie SI, Zeki AA, Schivo M, Chan AL, Yoneda KY, Avdalovic M, et al. *The asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. Expert Rev Clin Pharmacol. 2013 Mar;6(2):197-219*
- 12- Gerhardsson de Verdier M, Andersson M, Kern DM, Zhou S, Tunceli O. *Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome: Doubled Costs Compared with Patients with Asthma Alone. Value Health. 2015 Sep;18(6):759-66*
- 13- Hardin M, Cho M, McDonald ML, Beaty T, Ramsdell J, Bhatt S, van Beek EJ, Make BJ, Crapo JD, Silverman EK, Hersh CP. *The clinical and genetic features of the COPD asthma overlap syndrome. Eur Respir J. 2014 Aug;44(2):341-50*
- 14- de Marco R, Pesce G, Marcon A, Accordini S, Antonicelli L, Bugiani M, Casali L, Ferrari M, Nicolini G, Panico MG, Pirina P, Zanolin ME, Cerveri I, Verlato G. *The Coexistence of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Prevalence and Risk Factors in Young, Middle-aged and Elderly People from the General Population. PLoS One. 2013 May 10;8(5):e62985*
- 15- Wurst KE, Kelly-Reif K, Bushnell GA, Pascoe S, Barnes N. *Understanding Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome. Respir Med. 2016 Jan;110:1-11*
- 16- Postma DS, Weiss ST, van den Berge M, Kerstjens HÁ, Koppelman GH. *Revisiting the Dutch hypothesis. J Allergy Clin Immunol. 2015 Sep;136(3):521-9*
- 17- Karampitsakos T, Gougoulanis KI. *ACOS syndrome: Single disease entity or not? Could exhaled nitric oxide be a useful biomarker for the differentiation of ACOS, asthma and COPD? Med Hypotheses. 2016 Jun;91:20-3*

- 18- Sin DD, Miravitlles M, Mannino DM, Soriano JB, Price D, Celli BR, Leung JM, Nakano Y, Park HY, Wark PA, Wechsler ME. What is asthma–COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J*. 2016 Sep;48(3):664-73
- 19- Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how importante is it? *Thorax*. 2009;64(8):728-735
- 20- Tho NV, Park HY, Nakano Y. Asthma–COPD overlap syndrome (ACOS): A diagnostic challenge. *Respirology*. 2016 Apr;21(3):410-8
- 21- Slats A, Taube C. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap: asthmatic chronic obstructive pulmonary disease or chronic obstructive asthma? *Ther Adv Respir Dis*. 2016 Feb;10(1):57-71
- 22- Loureiro CC. Blurred lines. Eosinophilic COPD: ACOS or COPD phenotype? *Rev Port Pneumol* (2006). 2016 Sep-Oct;22(5):279-82.
- 23- Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Smoking Affects Response to Inhaled Corticosteroids or Leukotriene Receptor Antagonists in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Apr 15;175(8):783-90
- 24- Smolonska J, Koppelman GH, WijmengaC, Vonk JM, Zane P, Bruinenbuerg M, et al. Common genes underlying asthma and COPD? Genome-wide analysis on the Dutch hypothesis. *Eur Respir J*. 2014 Oct;44(4):860-72
- 25- Gelb AF, Christenson SA, Nadel JA. Understanding the pathophysiology of the asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Curr Opin Pulm Med*. 2016 Mar;22(2):100-5
- 26- Bujarski S, Parulekar AD, Sharafkhaneh A, Hanania NA. The Asthma COPD Overlap Syndrome (ACOS). *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015 Mar;15(3):509
- 27- Xie M, Wang W, Dou S, Cui L, Xiao W. Quantitative computed tomography measurements of emphysema for diagnosing asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 May 6;11:953-61

- 28- Tamada T, Sugiura H, Takahashi T, Matsunaga K, Kimura K, Katsumata U, Takekoshi D, et al. Biomarker-based detection of asthma–COPD overlap syndrome in COPD populations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Oct 9;10:2169-76
- 29- Iwamoto H, Gao J, Koskela J, Kinnula V, Kobayashi H, Laitinen T, Mazur W. Differences in plasma and sputum biomarkers between COPD and COPD–asthma overlap. *Eur Respir J*. 2014 Feb;43(2):421-9
- 30- Ghebre MA, Badadhel M, Desai D, Cohen SE, Newbold P, Rapley L, et al. Biological clustering supports both “Dutch” and “British” hypotheses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jan;135(1):63-72
- 31- Miravittles M, Alcázar B, Alvarez FJ, Bazús T, Calle M, Casanova C, et al. What pulmonologists think about the asthma–COPD overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Jul 15;10:1321-30
- 32- Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, López-Campos JL, Marín JM, Agüero R, et al. Consensus Document on the Overlap Phenotype COPD–Asthma in COPD. *Arch Bronconeumol*. 2012 Sep;48(9):331-7
- 33- Bakakos P, Kostikas K, Loukides S. Smoking asthma phenotype: diagnostic and management challenges. *Curr Opin Pulm Med*. 2016 Jan;22(1):53-8
- 34- Spears M, Donnelly I, Jolly L, Brannigan M, Ito K, McSharry C, et al. Effect of low-dose theophylline plus beclometasone on lung function in smokers with asthma: a pilot study. *Eur Respir J*. 2009 May;33(5):1010-7
- 35- Reddel HK. Treatment of overlapping asthma–chronic obstructive pulmonary disease: Can guidelines contribute in an evidence-free zone? *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Sep;136(3):546-52
- 36- Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by

combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2015 Mar 7;385(9971):857-66

37- Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA Jr, Criner GJ, et al. Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD. N Engl J Med. 2011 Aug 25;365(8):689-98

38- Tat TS, Cilli A. Omalizumab treatment in asthma-COPD overlap syndrome. J Asthma. 2016 Dec;53(10):1048-50

Agradecimentos

Agradeço em primeiro lugar ao Doutor Henrique José Correia Queiroga, orientador desta monografia, pela disponibilidade e rigor científico demonstrados ao longo da elaboração deste trabalho.

Agradeço aos meus pais, irmã e avós por me apoiarem e não me deixarem cair em desânimo face às vicissitudes encontradas no decorrer da elaboração deste projeto.

Agradeço à Sofia, ouvinte paciente de lamentações sucessivas, por me acompanhar durante todas as etapas do trabalho e incentivar a chegar mais longe.

Anexos

Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa



Conselho Editorial ACTA MÉDICA PORTUGUESA
Acta Med Port 2016, 30 dezembro 2016

1. MISSÃO

Publicar trabalhos científicos originais e de revisão na área biomédica da mais elevada qualidade, abrangendo várias áreas do conhecimento médico, e ajudar os médicos a tomar melhores decisões.

Para atingir estes objectivos a Acta Médica Portuguesa publica artigos originais, artigos de revisão, casos clínicos, editoriais, entre outros, comentando sobre os factores clínicos, científicos, sociais, políticos e económicos que afectam a saúde. A Acta Médica Portuguesa pode considerar artigos para publicação de autores de qualquer país.

2. VALORES

- Promover a qualidade científica.
- Promover o conhecimento e actualidade científica.
- Independência e imparcialidade editorial.
- Ética e respeito pela dignidade humana.
- Responsabilidade social.

3. VISÃO

Ser reconhecida como uma revista médica portuguesa de grande impacto internacional.

Promover a publicação científica da mais elevada qualidade privilegiando o trabalho original de investigação (clínico, epidemiológico, multicêntrico, ciência básica).

Constituir o fórum de publicação de normas de orientação.

Ampliar a divulgação internacional.

Lema: "Primum non nocere, primeiro a Acta Médica Portuguesa"

4. INFORMAÇÃO GERAL

A Acta Médica Portuguesa é a revista científica com revisão pelos pares (*peer-review*) da Ordem dos Médicos. É publicada continuamente desde 1979, estando indexada na PubMed / Medline desde o primeiro número. Desde 2010 tem Factor de Impacto atribuído pelo Journal Citation Reports - Thomson Reuters.

A Acta Médica Portuguesa segue a política do livre acesso. Todos os seus artigos estão disponíveis de forma integral, aberta e gratuita desde 1999 no seu site www.actamedicaportuguesa.com e através da Medline com interface PubMed.

A Acta Médica Portuguesa não cobra quaisquer taxas

relativamente ao processamento ou à submissão de artigos.

A taxa de aceitação da Acta Médica Portuguesa, em 2014, foi de aproximadamente de 20% dos mais de 700 manuscritos recebidos anualmente.

Os manuscritos devem ser submetidos *online* via "Submissões Online" <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#online> Submissions.

A Acta Médica Portuguesa rege-se de acordo com as boas normas de edição biomédica do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), do Committee on Publication Ethics (COPE), e do EQUATOR Network Resource Centre Guidance on Good Research Report (desenho de estudos).

A política editorial da Revista incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (Council of Science Editors), disponíveis em <http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica. Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação. As opiniões expressas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade conjunta da Acta Médica Portuguesa e dos autores.

A Acta Médica Portuguesa reserva-se o direito de comercialização do artigo enquanto parte integrante da revista (na elaboração de separatas, por exemplo). O autor deverá acompanhar a carta de submissão com a declaração de cedência de direitos de autor para fins comerciais.

Relativamente à utilização por terceiros a Acta Médica Portuguesa rege-se pelos termos da licença *Creative Commons* 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (by-nc-nd)'.

Após publicação na Acta Médica Portuguesa, os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados.

5. CRITÉRIO DE AUTORIA

A revista segue os critérios de autoria do "International

Committee of Medical Journal Editors" (ICMJE).

Todos designados como autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

Autores são todos que:

1. Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo
2. Participam na análise e interpretação dos dados
3. Participam na escrita do manuscrito, revendo os rascunhos; ou na revisão crítica do conteúdo; ou na aprovação da versão final
4. Concordam que são responsáveis pela exactidão e integridade de todo o trabalho

As condições 1, 2, 3 e 4 têm de ser reunidas.

Autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo pois necessário especificar em carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho.

Ser listado como autor, quando não cumpre os critérios de elegibilidade, é considerado fraude.

Todos os que contribuíram para o artigo, mas que não encaixam nos critérios de autoria, devem ser listados nos agradecimentos.

Todos os autores, (isto é, o autor correspondente e cada um dos autores) terão de preencher e assinar o "Formulário de Autoria" com a responsabilidade da autoria, critérios e contribuições; conflitos de interesse e financiamento e transferência de direitos autorais / *copyright* (modelo disponível em http://www.actamedicaportuguesa.com/info/AMP_template-Declaracao-Responsabilidade-Autoral.doc).

O autor Correspondente deve ser o intermediário em nome de todos os co-autores em todos os contactos com a Acta Médica Portuguesa, durante todo o processo de submissão e de revisão. O autor correspondente é responsável por garantir que todos os potenciais conflitos de interesse mencionados são correctos. O autor correspondente deve atestar, ainda, em nome de todos os co-autores, a originalidade do trabalho e obter a permissão escrita de cada pessoa mencionada na secção "Agradecimentos".

6. COPYRIGHT / DIREITOS AUTORAIS

Quando o artigo é aceite para publicação é mandatório o carregamento na plataforma electrónica de documento digitalizado, assinado por todos os Autores, com a partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa.

O(s) Autor(es) deve(m) assinar uma cópia de partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa quando submetem o manuscrito, conforme minuta publicada em anexo:

Nota: Este documento assinado só deverá ser enviado quando o manuscrito for aceite para publicação.

Editor da Acta Médica Portuguesa

O(s) Autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: _____ (ref. _____)

AMP _____) é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s)

Autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os Autores têm o direito ao *copyright*.

Todos os Autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da parte de qualquer dos Autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.

Os Autores, ao submeterem o trabalho para publicação, partilham com a Acta Médica Portuguesa todos os direitos a interesses do *copyright* do artigo.

Todos os Autores devem assinar

Data: _____

Nome (maiúsculas): _____

Assinatura: _____

7. CONFLITOS DE INTERESSE

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos Autores. Os Autores devem declarar potenciais conflitos de interesse. Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho.

Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse.

Essa informação não influenciará a decisão editorial mas antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

Se os autores têm dúvidas sobre o que constitui um relevante interesse financeiro ou pessoal, devem contactar o editor.

8. CONSENTIMENTO INFORMADO e APROVAÇÃO ÉTICA

Todos os doentes (ou seus representantes legais) que possam ser identificados nas descrições escritas, fotografias e vídeos deverão assinar um formulário de consentimento informado para descrição de doentes, fotografia e vídeos. Estes formulários devem ser submetidos com o manuscrito (modelo disponível em http://www.actamedicaportuguesa.com/info/consentimento_informado_do_doente.doc).

A Acta Médica Portuguesa considera aceitável a omissão de dados ou a apresentação de dados menos específicos para identificação dos doentes. Contudo, não aceitaremos a alteração de quaisquer dados.

Os autores devem informar se o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética da instituição de acordo com a declaração de Helsínquia.

9. LÍNGUA

Os artigos devem ser redigidos em português ou em inglês. Os títulos e os resumos têm de ser sempre em português e em inglês.

10. PROCESSO EDITORIAL

O autor correspondente receberá notificação da recepção do manuscrito e decisões editoriais por *email*.

Todos os manuscritos submetidos são inicialmente revistos pelo editor da Acta Médica Portuguesa. Os manuscritos são avaliados de acordo com os seguintes critérios: originalidade, actualidade, clareza de escrita, método de estudo apropriado, dados válidos, conclusões adequadas e apoiadas pelos dados, importância, com significância e contribuição científica para o conhecimento da área, e não tenham sido publicados, na íntegra ou em parte, nem submetidos para publicação noutros locais.

A Acta Médica Portuguesa segue um rigoroso processo cego (*single-blind*) de revisão por pares (*peer-review*, externos à revista). Os manuscritos recebidos serão enviados a peritos das diversas áreas, os quais deverão fazer os seus comentários, incluindo a sugestão de aceitação, aceitação condicionada a pequenas ou grandes modificações ou rejeição. Na avaliação, os artigos poderão ser:

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após modificações propostas pelos consultores científicos;
- c) recusados.

Estipula-se para esse processo o seguinte plano temporal:

- Após a recepção do artigo, o Editor-Chefe, ou um dos Editores Associados, enviará o manuscrito a, no mínimo, dois revisores, caso esteja de acordo com as normas de publicação e se enquadre na política editorial. Poderá ser recusado nesta fase, sem envio a revisores.

- Quando receberem a comunicação de aceitação, os Autores devem remeter de imediato, por correio electrónico, o formulário de partilha de direitos que se encontra no *site* da Acta Médica Portuguesa, devidamente preenchido e assinado por todos os Autores.

- No prazo máximo de quatro semanas, o revisor deverá responder ao editor indicando os seus comentários relativos ao manuscrito sujeito a revisão, e a sua sugestão de quanto à aceitação ou rejeição do trabalho. O Conselho Editorial tomará, num prazo de 15 dias, uma primeira decisão que poderá incluir a aceitação do artigo sem modificações, o envio dos comentários dos revisores para que os Autores procedam de acordo com o indicado, ou a rejeição do artigo.

Os Autores dispõem de 20 dias para submeter a nova versão revista do manuscrito, contemplando as modificações recomendadas pelos peritos e pelo Conselho Editorial. Quando são propostas alterações, o autor deverá no prazo máximo de vinte dias, carregar na plataforma electrónica da Acta Médica Portuguesa uma versão revista do artigo, com as alterações inseridas destacadas com cor diferente, bem como um novo Documento Suplementar respondendo a todas as questões colocadas.

- O Editor-Chefe dispõe de 15 dias para tomar a decisão sobre a nova versão: rejeitar ou aceitar o artigo na nova versão, ou submetê-lo a um ou mais revisores externos cujo parecer poderá, ou não, coincidir com os resultantes

da primeira revisão.

- Caso o manuscrito seja reenviado para revisão externa, os peritos dispõem de quatro semanas para o envio dos seus comentários e da sua sugestão quanto à aceitação ou recusa para publicação do mesmo.

- Atendendo às sugestões dos revisores, o Editor-Chefe poderá aceitar o artigo nesta nova versão, rejeitá-lo ou voltar a solicitar modificações. Neste último caso, os Autores dispõem de um mês para submeter uma versão revista, a qual poderá, caso o Editor-Chefe assim o determine, voltar a passar por um processo de revisão por peritos externos.

- No caso da aceitação, em qualquer das fases anteriores, a mesma será comunicada ao Autor principal. Num prazo inferior a um mês, o Conselho Editorial enviará o artigo para revisão dos Autores já com a formatação final, mas sem a numeração definitiva. Os Autores dispõem de cinco dias para a revisão do texto e comunicação de quaisquer erros tipográficos. Nesta fase, os Autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, para além das correcções de erros tipográficos e/ou ortográficos de pequenos erros. Não são permitidas, nomeadamente, alterações a dados de tabelas ou gráficos, alterações de fundo do texto, etc.

- Após a resposta dos Autores, ou na ausência de resposta, após o decurso dos cinco dias, o artigo considera-se concluído.

- Na fase de revisão de provas tipográficas, alterações de fundo aos artigos não serão aceites e poderão implicar a sua rejeição posterior por decisão do Editor-Chefe.

Chama-se a atenção que a transcrição de imagens, quadros ou gráficos de outras publicações deverá ter a prévia autorização dos respectivos autores para dar cumprimento às normas que regem os direitos de autor.

11. PUBLICAÇÃO FAST-TRACK

A Acta Médica Portuguesa dispõe do sistema de publicação *Fast-Track* para manuscritos urgentes e importantes desde que cumpram os requisitos da Acta Médica Portuguesa para o *Fast-Track*.

- a) Os autores para requererem a publicação *fast-track* devem submeter o seu manuscrito em <http://www.actamedicaportuguesa.com/> “submeter artigo” indicando claramente porque consideram que o manuscrito é adequado para a publicação rápida. O Conselho Editorial tomará a decisão sobre se o manuscrito é adequado para uma via rápida (*fast-track*) ou para submissão regular;

- b) Verifique se o manuscrito cumpre as normas aos autores da Acta Médica Portuguesa e que contém as informações necessárias em todos os manuscritos da Acta Médica Portuguesa.

- c) O Gabinete Editorial irá comunicar, dentro de 48 horas, se o manuscrito é apropriado para avaliação *fast-track*. Se o Editor-Chefe decidir não aceitar a avaliação *fast-track*, o manuscrito pode ser considerado para o processo de revisão normal. Os autores também terão a oportunidade de retirar a sua submissão.

- d) Para manuscritos que são aceites para avaliação

fast-track, a decisão Editorial será feita no prazo de 5 dias úteis.

e) Se o manuscrito for aceite para publicação, o objectivo será publicá-lo, online, no prazo máximo de 3 semanas após a aceitação.

12. REGRAS DE OURO ACTA MÉDICA PORTUGUESA

a) O editor é responsável por garantir a qualidade da revista e que o que publica é ético, actual e relevante para os leitores.

b) A gestão de reclamações passa obrigatoriamente pelo editor-chefe e não pelo bastonário.

c) O peer review deve envolver a avaliação de revisores externos.

d) A submissão do manuscrito e todos os detalhes associados são mantidos confidenciais pelo corpo editorial e por todas as pessoas envolvidas no processo de peer-review.

e) A identidade dos revisores é confidencial.

f) Os revisores aconselham e fazem recomendações; o editor toma decisões.

g) O editor-chefe tem total independência editorial.

h) A Ordem dos Médicos não interfere directamente na avaliação, selecção e edição de artigos específicos, nem directamente nem por influência indirecta nas decisões editoriais.

i) As decisões editoriais são baseadas no mérito de trabalho submetido e adequação à revista.

j) As decisões do editor-chefe não são influenciadas pela origem do manuscrito nem determinadas por agentes exteriores.

k) As razões para rejeição imediata sem peer review externo são: falta de originalidade; interesse limitado para os leitores da Acta Médica Portuguesa; conter graves falhas científicas ou metodológicas; o tópico não é coberto com a profundidade necessária; é preliminar de mais e/ou especulativo; informação desactualizada.

l) Todos os elementos envolvidos no processo de peer review devem actuar de acordo com os mais elevados padrões éticos.

m) Todas as partes envolvidas no processo de peer review devem declarar qualquer potencial conflito de interesses e solicitar escusa de rever manuscritos que sintam que não conseguirão rever objectivamente.

13. NORMAS GERAIS

ESTILO

Todos os manuscritos devem ser preparados de acordo com o "AMA Manual of Style", 10th ed. e/ou "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Escreva num estilo claro, directo e activo. Geralmente, escreva usando a primeira pessoa, voz activa, por exemplo, "Analisámos dados", e não "Os dados foram analisados". Os agradecimentos são as excepções a essa directriz, e deve ser escrito na terceira pessoa, voz activa; "Os autores gostariam de agradecer". Palavras em latim ou noutra língua que não seja a do texto deverão ser colocadas em itálico.

Os componentes do manuscrito são: Página de Título, Resumo, Texto, Referências, e se apropriado, legendas de figuras. Inicie cada uma dessas secções em uma nova página, numeradas consecutivamente, começando com a página de título.

Os formatos de arquivo dos manuscritos autorizados incluem o *Word* e o *WordPerfect*. Não submeta o manuscrito em formato PDF.

SUBMISSÃO

Os manuscritos devem ser submetidos online, via "Submissão Online" da Acta Médica Portuguesa <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>.

Todos os campos solicitados no sistema de submissão online terão de ser respondidos.

Após submissão do manuscrito o autor receberá a confirmação de recepção e um número para o manuscrito.

Na primeira página/ página de título:

a) Título em **português e inglês**, conciso e descritivo

b) Na linha da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) com os títulos académicos e/ou profissionais e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país)

c) Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho

d) Morada e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito

e) Título breve para cabeçalho

Na segunda página

a) Título (sem autores)

b) Resumo em **português e inglês**. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. Os resumos não podem remeter para o texto, não podendo conter citações nem referências a figuras.

c) Palavras-chave (*Keywords*). Um máximo de 5 *Keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>, devem seguir-se ao resumo.

Na terceira página e seguintes:

■ Editoriais:

Os Editoriais serão apenas submetidos por convite do Editor. Serão comentários sobre tópicos actuais. Não devem exceder as 1.200 palavras nem conter tabelas/figuras e terão um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

■ Perspectiva:

Artigos elaborados apenas por convite do Conselho Editorial. Podem cobrir grande diversidade de temas com interesse nos cuidados de saúde: problemas actuais ou emergentes, gestão e política de saúde, história da medicina, ligação à sociedade, epidemiologia, etc.

Um Autor que deseje propor um artigo desta categoria

deverá remeter previamente ao Editor-Chefe o respectivo resumo, indicação dos autores e título do artigo para avaliação.

Deve conter no máximo 1200 palavras (excluindo as referências e as legendas) e até 10 referências bibliográficas. Só pode conter uma tabela ou uma figura. Não precisa de resumo.

■ Artigos Originais:

O texto deve ser apresentado com as seguintes secções: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os Artigos Originais não deverão exceder as 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Deve ser acompanhado de ilustrações, com um máximo de 6 figuras/tabelas e 60 referências bibliográficas.

O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

A Acta Médica Portuguesa, como membro do ICMJE, exige como condição para publicação, o registo de todos os ensaios num registo público de ensaios aceite pelo ICMJE (ou seja, propriedade de uma instituição sem fins lucrativos e publicamente acessível, por ex. clinicaltrials.gov). Todos os manuscritos reportando ensaios clínicos têm de seguir o CONSORT *Statement* <http://www.consort-statement.org/>.

Numa revisão sistemática ou meta-análise siga as PRISMA *guidelines*.

Numa meta-análise de estudos observacionais, siga as MOOSE *guidelines* e apresente como um ficheiro complementar o protocolo do estudo, se houver um.

Num estudo de precisão de diagnóstico, siga as STARD *guidelines*.

Num estudo observacional, siga as STROBE *guidelines*.

Num *Guideline* clínico incentivamos os autores a seguir a GRADE *guidance* para classificar a evidência.

■ Artigos de Revisão:

Destinam-se a abordar de forma aprofundada, o estado actual do conhecimento referente a temas de importância. Estes artigos serão elaborados a convite da equipa editorial, contudo, a título excepcional, será possível a submissão, por autores não convidados (com ampla experiência no tema) de projectos de artigo de revisão que, julgados relevantes e aprovados pelo editor, poderão ser desenvolvidos e submetidos às normas de publicação.

Comprimento máximo: 3500 palavras de texto (não incluindo resumo, legendas e referências). Não pode ter mais do que um total de 4 tabelas e / ou figuras, e não mais de 50-75 referências.

O resumo dos artigos de revisão não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão).

■ Caso Clínico:

O relato de um caso clínico com justificada razão de publicação (raridade, aspectos inusitados, evoluções atípicas, inovações terapêuticas e de diagnóstico, entre outras). As secções serão: Introdução, Caso Clínico, Discussão, Referências.

A linha de autoria deste tipo de artigos não deverá exceder quatro autores. Outros contributos poderão ser reconhecidos no final do texto, sob o parágrafo "Agradecimentos".

O texto não deve exceder as 1.000 palavras e 15 referências bibliográficas. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de tabelas/figuras não deve ser superior a 5.

Inclua um resumo não estruturado que não exceda 150 palavras, que sumarie o objectivo, pontos principais e conclusões do artigo.

■ Imagens em Medicina (Imagem Médica):

A Imagem em Medicina é um contributo importante da aprendizagem e da prática médica. Poderão ser aceites imagens clínicas, de imagiologia, histopatologia, cirurgia, etc. Podem ser enviadas até duas imagens por caso.

Deve incluir um título com um máximo de oito palavras e um texto com um máximo de 150 palavras onde se dê informação clínica relevante, incluindo um breve resumo do historial do doente, dados laboratoriais, terapêutica e condição actual. Não pode ter mais do que três autores e cinco referências bibliográficas. Não precisa de resumo.

Só são aceites fotografias originais, de alta qualidade, que não tenham sido submetidas a prévia publicação. Para informação sobre o envio de imagens digitais, consulte as «Normas técnicas para a submissão de figuras, tabelas ou fotografias».

■ Guidelines / Normas de orientação:

As sociedades médicas, os colégios das especialidades, as entidades oficiais e / ou grupos de médicos que desejem publicar na Acta Médica Portuguesa recomendações de prática clínica, deverão contactar previamente o Conselho Editorial e submeter o texto completo e a versão para ser publicada. O Editor-Chefe poderá colocar como exigência a publicação exclusiva das recomendações na Acta Médica Portuguesa.

Poderá ser acordada a publicação de uma versão resumida na edição impressa cumulativamente à publicação da versão completa no *site* da Acta Médica Portuguesa.

■ Cartas ao Editor:

Devem constituir um comentário a um artigo da Acta Med Port ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 400 palavras, nem conter mais de uma ilustração e ter um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

Deve seguir a seguinte estrutura geral: Identificar o artigo (torna-se a referência 1); Dizer porque está a escrever; fornecer evidência (a partir da literatura ou a partir de uma

experiência pessoal) fornecer uma súmula; citar referências.

A(s) resposta(s) do(s) Autor(es) devem observar as mesmas características.

Uma Carta ao editor discutindo um artigo recente da Acta Med Port terá maior probabilidade de aceitação se for submetida quatro semanas após a publicação do artigo.

Abreviaturas: Não use abreviaturas ou acrónimos no título nem no resumo, e limite o seu uso no texto. O uso de acrónimos deve ser evitado, assim como o uso excessivo e desnecessário de abreviaturas. Se for imprescindível recorrer a abreviaturas não consagradas, devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. Não coloque pontos finais nas abreviaturas.

Unidades de Medida: As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais.

As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg).

Para mais informação consulte a tabela de conversão “Units of Measure” no *website* da AMA Manual Style.

Nomes de Medicamentos, Dispositivos ou outros Produtos: Use o nome não comercial de medicamentos, dispositivos ou de outros produtos, a menos que o nome comercial seja essencial para a discussão.

IMAGENS

Numere todas as imagens (figuras, gráficos, tabelas, fotografias, ilustrações) pela ordem de citação no texto.

Inclua um título/legenda para cada imagem (uma frase breve, de preferência com não mais do que 10 a 15 palavras).

A publicação de imagens a cores é gratuita.

No manuscrito, são aceitáveis os seguintes formatos: BMP, EPS, JPG, PDF e TIF, com 300 dpi de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As Tabelas/Figuras devem ser numeradas na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, figura/tabela. Tabelas e figuras devem ter numeração árabe e legenda. Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto, da forma que passamos a exemplificar:

Estes são alguns exemplos de como uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença de Behçet (Fig. 4).

Esta associa-se a outras duas lesões cutâneas (Tabela 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto a palavra Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Figuras e tabelas serão numeradas com numeração árabe independentemente e na sequência em que são referidas no texto.

Exemplo: Fig. 1, Fig. 2, Tabela 1

Legendas: Após as referências bibliográficas, ainda no ficheiro de texto do manuscrito, deverá ser enviada legenda detalhada (sem abreviaturas) para cada imagem. A imagem tem que ser referenciada no texto e indicada a sua localização aproximada com o comentário “Inserir Figura nº 1... aqui”.

Tabelas: É obrigatório o envio das tabelas a preto e branco no final do ficheiro. As tabelas devem ser elaboradas e submetidas em documento *word*, em formato de tabela simples (*simple grid*), sem utilização de tabuladores, nem modificações tipográficas. Todas as tabelas devem ser mencionadas no texto do artigo e numeradas pela ordem que surgem no texto. Indique a sua localização aproximada no corpo do texto com o comentário “Inserir Tabela nº 1... aqui”. Neste caso os autores autorizam uma reorganização das tabelas caso seja necessário.

Quaisquer tabelas submetidas que sejam mais longas/largas do que duas páginas A4 serão publicadas como Apêndice ao artigo.

As tabelas devem ser acompanhadas da respectiva legenda/título, elaborada de forma sucinta e clara.

Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto) – é uma declaração descritiva.

Legenda/Título das Tabelas: Colocada por cima do corpo da tabela e justificada à esquerda. Tabelas são lidas de cima para baixo. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas – notas de rodapé (abreviaturas, significado estatístico, etc.) As notas de rodapé para conteúdo que não caiba no título ou nas células de dados devem conter estes símbolos *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶.

Figuras: Os ficheiros «figura» podem ser tantos quantas imagens tiver o artigo. Cada um destes elementos deverá ser submetido em ficheiro separado, obrigatoriamente em versão electrónica, pronto para publicação. As figuras (fotografias, desenhos e gráficos) não são aceites em ficheiros *word*.

Em formato TIF, JPG, BMP, EPS e PDF com 300 *dpi* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As legendas têm que ser colocadas no ficheiro de texto do manuscrito.

Caso a figura esteja sujeita a direitos de autor, é responsabilidade dos autores do artigo adquirir esses direitos antes do envio do ficheiro à Acta Médica Portuguesa.

Legenda das Figuras: Colocada por baixo da figura, gráfico e justificada à esquerda. Gráficos e outras figuras são habitualmente lidos de baixo para cima.

Só são aceites imagens de doentes quando necessárias para a compreensão do artigo. Se for usada uma figura em que o doente seja identificável deve ser obtida e remetida à Acta Médica Portuguesa a devida autorização. Se a fotografia permitir de forma óbvia a identificação do doente, esta poderá não ser aceite. Em caso de dúvida, a decisão final será do Editor-Chefe.

• **Fotografias:** Em formato TIF, JPG, BMP e PDF com 300 *dpi*s de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

• **Desenhos e gráficos:** Os desenhos e gráficos devem ser enviados em formato vectorial (AI, EPS) ou em ficheiro bitmap com uma resolução mínima de 600 *dpi*. A fonte a utilizar em desenhos e gráficos será obrigatoriamente Arial.

As imagens devem ser apresentadas em ficheiros separados submetidos como documentos suplementares, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que são discutidas no texto. As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto.

AGRADECIMENTOS (facultativo)

Devem vir após o texto, tendo como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultoria, assim como contribuições individuais. Cada pessoa citada nesta secção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome.

REFERÊNCIAS

Os autores são responsáveis pela exactidão e rigor das suas referências e pela sua correcta citação no texto.

As referências bibliográficas devem ser citadas numericamente (algarismos árabes formatados sobrescritos) por ordem de entrada no texto e ser identificadas no texto com algarismos árabes. **Exemplo:** “Dimethylfumarate has also been a systemic therapeutic option in moderate to severe psoriasis since 1994¹³ and in multiple sclerosis.¹⁴”

Se forem citados mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser indicadas, sendo separadas por traço.⁵⁻⁹

Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula.^{12,15,18}

As referências são alinhadas à esquerda.

Não deverão ser incluídos na lista de referências quaisquer artigos ainda em preparação ou observações não publicadas, comunicações pessoais, etc. Tais inclusões só são permitidas no corpo do manuscrito (ex: P. Andrade, comunicação pessoal).

As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo National Library of Medicine (NLM) *Title Journals Abbreviations* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

Notas: Não indicar mês da publicação.

Nas referências com 6 ou menos Autores devem ser nomeados todos. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de “et al”.

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.

Artigo:

Apelido Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título das revistas [abreviado]. Ano de publicação;Volume: páginas.

nas.

1. Com menos de 6 autores

Miguel C, Mediavilla MJ. Abordagem actual da gota. *Acta Med Port.* 2011;24:791-8.

2. Com mais de 6 autores

Norte A, Santos C, Gamboa F, Ferreira AJ, Marques A, Leite C, et al. Pneumonia Necrotizante: uma complicação rara. *Acta Med Port.* 2012;25:51-5.

Monografia:

Autor/Editor AA. Título: completo. Edição (se não for a primeira). Vol.(se for trabalho em vários volumes). Local de publicação: Editor comercial; ano.

1. Com Autores:

Moore, K. *Essential Clinical Anatomy*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

2. Com editor:

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Capítulo de monografia:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Relatório Científico/Técnico:

Lugg DJ. Physiological adaptation and health of an expedition in Antarctica: with comment on behavioural adaptation. Canberra: A.G.P.S.; 1977. Australian Government Department of Science, Antarctic Division. ANARE scientific reports. Series B(4), Medical science No. 0126

Documento electrónico:

1.CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

2. Monografia da Internet

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. *Biostatistics: a methodology for the health sciences* [e-book]. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [consultado 2005 Jun 30]. Disponível em: Wiley InterScience electronic collection

3. Homepage/Website

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01; [consultado 2002 Jul 9].Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

PROVAS TIPOGRÁFICAS

Serão da responsabilidade do Conselho Editorial, se os Autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pelo Conselho Editorial, em função das necessidades editoriais da Revista. Os autores receberão as provas para publicação em formato PDF para correcção e deverão devolvê-las num prazo de 48 horas.

ERRATA E RETRACÇÕES

A Acta Médica Portuguesa publica alterações, emendas ou retracções a um artigo anteriormente publicado. Alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

NOTA FINAL

Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* do International Committee of Medical Journal Editors), disponível em <http://www.ICMJE.org>.